

Starch products as tabletting excipient, method for preparing same, and method for making tablets**Patent number:** JP10506627T**Publication date:** 1998-06-30**Inventor:****Applicant:****Classification:****- International:** A61K9/20; C08B30/12; A61K9/20; C08B30/00; (IPC1-7): C12P19/16; A61K9/20; A61K9/22; A61K47/36**- european:** A61K9/20H6F4; C08B30/12**Application number:** JP19950511635T 19950925**Priority number(s):** WO1995NL00321 19950925; NL19940001572
19940927**Also published as:**

WO9609815 (A1)

EP0783300 (A1)

US6010717 (A1)

NL9401572 (A)

EP0783300 (B1)

Report a data error here

Abstract not available for JP10506627T

Abstract of corresponding document: **US6010717**

PCT No. PCT/NL95/00321 Sec. 371 Date Mar. 24, 1997 Sec. 102(e) Date Mar. 24, 1997 PCT Filed Sep. 25, 1995 PCT Pub. No. WO96/09815 PCT Pub. Date Apr. 4, 1996The invention relates to a tabletting excipient based on disintegrated starch granules, which is characterized by a content of long-chain amylose of at least 10% by weight based on the dry substance, a cold water-solubility of at most 25% by weight and a specific area of at least 1 m²/g. The invention further relates to a method for preparing such tabletting excipient and to the use of the tabletting excipient in tablets.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平10-506627

(43)公表日 平成10年(1998)6月30日

(51)Int.Cl.³
A 61 K 9/20
9/22
47/36
// C 12 P 19/16

識別記号

F I
A 61 K 9/20
9/22
47/36
C 12 P 19/16

D
F
B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁)

(21)出願番号 特願平8-511635
(86) (22)出願日 平成7年(1995)9月25日
(85)翻訳文提出日 平成9年(1997)3月25日
(86)国際出願番号 PCT/NL 95/00321
(87)国際公開番号 WO 96/09815
(87)国際公開日 平成8年(1996)4月4日
(31)優先権主張番号 9401572
(32)優先日 1994年9月27日
(33)優先権主張国 オランダ(NL)
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), AU, BR, CA, CN, C
Z, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL
. SK, US, VN

(71)出願人 コオペラティーヴェ・ヴエルコオプーエ
ン・プロダクティーヴェレニギング・ヴァ
ン・アルダペルメエル・エン・デリヴァ
テン・アヴェベ・ピー・エー
オランダ国 エヌ・エル-9641 ジェー・
エー ヴェエンダム、ベネデン・オオステ
ルディーブ 27
(72)発明者 アレンドスーショルテ、アンナ、ウィレミ
ナ
オランダ国 エヌ・エル-9531 ジェー・
エヌ ボルゲル、クライネ・プリンクスト
ラート 1-シー
(74)代理人 弁理士 竹内 澄夫 (外1名)
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 錠剤用賦形剤としてのデンブン製品及びその調製方法及び錠剤の製造方法

(57)【要約】

本発明は、分散したデンブン顆粒に基づいた錠剤用の賦形剤に関し、これは、乾燥基質に基づいて少なくとも10重量%の長鎖アミロースを含有し、冷水-可溶性が多くても25重量%であり、特定領域が少なくとも1m¹/gであることを特徴とする。本発明はさらに、このような錠剤用の賦形剤を調製するための方法、及び錠剤での錠剤用の賦形剤の使用に関する。

【特許請求の範囲】

1. 分裂したデンプン顆粒に基づいた錠剤用の賦形剤であって、

乾燥基質に基づいて少なくとも10重量%の長連鎖アミロースを含有し、冷水可溶性が多くても25重量%であり、特定領域が少なくとも $1\text{m}^2/\text{g}$ であることを特徴とする、錠剤用の賦形剤。

2. 請求項1記載の錠剤用の賦形剤であって、

前記長連鎖アミロースが、乾燥基質に基づいて少なくとも15重量%である、ところの錠剤用の賦形剤。

3. 請求項1記載の錠剤用の賦形剤であって、

前記冷水-可溶性が、多くても15重量%である、ところの錠剤用の賦形剤。

4. 請求項2記載の錠剤用の賦形剤であって、

前記冷水-可溶性が、多くても10重量%である、ところの錠剤用の賦形剤。

5. 請求項1～4のいずれか1つに記載の錠剤用の賦形剤であって、

前記特定領域が、少なくとも $3\text{m}^2/\text{g}$ である、ところの錠剤用の賦形剤。

6. 請求項5記載の錠剤用の賦形剤であって、

前記特定領域が、少なくとも $6\text{m}^2/\text{g}$ である、ところの錠剤用の賦形剤。

7. 請求項1～6のいずれか1つに記載の錠剤用の賦形剤であって、

そのデンプン製品が、短連鎖アミロースも含有する、ところの錠剤用の賦形剤。

8. 請求項1～7のいずれか1つに記載の錠剤用の賦形剤であって、

乾燥基質に基づいて20～80重量%の長連鎖アミロースと、乾燥基質に基づいて20～80重量%の短連鎖アミロースとを含有する、ところの錠剤用の賦形剤。

9. 請求項1記載の錠剤用の賦形剤を調製するための方法であって、

ゼラチン化アミロース及びアミロペクチンを含むデンプンの水溶液が縮分岐酵素と処理され、得られた脱水デンプン製品が凍結乾燥の手段又はミス-混和有機溶剤に続けて簡そうする手段によって脱水されることを特徴とする、方法。

1 0. 請求項 1 記載の錠剤用の賦形剤を調製するための方法であって、

ゼラチン化アミロース及びアミロペクチンを含むデンプンの水溶液が縮分岐酵素及び α -アミロースと処理され、得

られた脱水デンプン製品が凍結乾燥の手段又はミス-混和有機溶剤に続けて簡そうする手段によって脱水されることを特徴とする、方法。

1 1. 請求項 1 記載の錠剤用の賦形剤を調製するための方法であって、

ゼラチン化アミロースが、塩析する塩の水溶液と接触して維持され、得られた脱水冷水-不溶デンプン製品が、塩溶剤から分離され、分離されたデンプン製品が、凍結乾燥の手段又はミス-混和有機溶剤に続けて簡そうする手段によって脱水されることを特徴とする、方法。

1 2. 直接圧縮により錠剤を製造するための方法であって、

充填剤／結合剤として、請求項 1～8 記載の又は請求項 9～11 記載の方法に従って調製された錠剤用の賦形剤を使用することを特徴とする方法。

1 3. 制御放出錠剤を製造する方法であって、

請求項 7 又は 8 記載の錠剤用の賦形剤がそこに使用されることを特徴とする、方法。

1 4. 請求項 1～8 記載の錠剤用の賦形剤又は請求項 9～10 に従って調製される錠剤用の賦形剤を充填剤／結合剤として含む、錠剤。

【発明の詳細な説明】

錠剤用賦形剤としてのデンプン製品及び

その調製方法及び錠剤の製造方法

本発明は、錠剤用の賦形剤、特に充填剤及び／又は結合剤に適した特殊なデンプン製品に関する。通常、錠剤は、薬、ビタミン、クレンジング剤、染色剤、殺虫剤又は除草剤のような活性成分に加えて、錠剤用賦形剤と表示される特定の不活性成分を含有する。これら錠剤用賦形剤は、結合剤、充填剤、分解剤 (disintegrant) 、潤滑剤、香辛料及び染色剤等、これらの機能的な性質に従って分類される。適當なデンプン製品もまた、結合剤と充填剤とを組み合わせたもの（通常、充填剤／結合剤で表示される）のように、様々な機能を果たす。

本発明に従ったデンプン製品は、錠剤、ピル、小丸薬、カプセル及び顆粒剤の充填剤／結合剤として特に適している。錠剤の製造には、乾式造粒 (dry granulation) 、湿式造粒 (wet granulation) 及び直接圧縮 (direct compression) のような在来の製造技術が使用できる。本発明に従ったデンプン製品は、錠剤にされる粉末混合物を錠剤のプレス型に入れた後に圧縮する直接圧縮による錠剤の製造に特に適している。

大半のデンプンは、アミロース（乾燥基質に基づいて 15～35 重量%）及びアミロペクチン（乾燥基質に基づいて 65～85 重量%）のような 2 つのタイプのグルコース重合体を発生するところの顆粒剤からなる。アミロース

は、実質的に、1000～5000（デンプンの種類による）の平均重合度 (DP) を有する直鎖分子からなる。アミロペクチンは、約 2000000 の平均重合度を有する非常に大きな高分岐分子からなる。トウモロコシデンプン、ポテトデンプン、小麦デンプン及びタピオカデンプンのような商業的に最も重要なタイプのデンプンは、15～30 重量% のアミロースを含む。穀類（大麦、トウモロコシ、キビ (millet) 、ミロ (milo) 、米及びモロコシ (sorghum) ）の幾つかのものやポテトデンプンのものには、アミロペクチンから実質的になる様々なものがある。これらのタイプのデンプンは、5 重量% 以下のアミロースを含み、アミロペクチンデンプンと表示される。

ブルラナーゼ (pullulanase) やイソアミラーゼのような縮鎖酵素をもつ縮鎖アミロペクチン分子によって、実質的に10と75の間にある重合度を有する短連鎖直鎖グルコース重合体が得られる。これらの製品は、デンプン顆粒剤で自然に発生するか又はアミロースの限定した部分縮合により得られた、100以上の重合度を有する長連鎖アミロースに対して、短連鎖アミロース、直鎖デキストリン又はアミロデキストリンと表示される。

錠剤用賦形剤としての様々なデンプン製品の使用が知られている。欧州特許第499648号明細書及び国際特許公報WO 94/01092号が、固形制剤用賦形剤としての低分子及び／又は高分子アミロース製品の使用を説明している。また、錠剤用賦形剤としての低分子又は高分子アミロースの調製及び使用は、以下の2つの文献で説明されている。

- G.H.P. Te Wierik, A.C. Eissens, A.C. Besemer及びC.F. Lerk著：

「直鎖デキストリンの調製、特性、及び薬剤応用 (Preparation, Characterization, and Pharmaceutical Application of Linear Dextrans) : I. アミロデキストリン、準安定アミロデキストリン、及び準安定アミロースの調製及び特性 (I. Preparation and Characterization of Amylodextrin, Metastable Amylodextrins, and Metastable Amylose)」

Pharmaceutical Research, vol.10, No. 9 (1993) 1274頁～1279頁

- G.H.P. Te Wierik, A.C. Eissens及びC.F. Lerk著：

「直鎖デキストリンの調製、特性、及び薬剤応用 (Preparation, Characterization, and Pharmaceutical Application of Linear Dextrans) : IV. アミノデキストリンを含有するカプセル及び錠剤からの薬剤放出 (IV. Drugrelease from capsules and tablets containing amylodextrin)」

International Journal of Pharmaceutics 98 (1993) 219頁～224頁

上記の刊行物で説明されているデンプン製品は、問題点として、錠剤のための

最適な性質を備えていない点、調製方法が研究的であり高価である点、及び／又は比較的高価であり乏しいアミロペクチンを調製において開始物質 (starting material) として使用しなければならない点を有する。本発明に従ったデンプン製品は、錠剤のための優れた性質を備え、アミロースを含むタイプのデンプンから製造される。

本発明に従って、錠剤用賦形剤として使用されるデンプ

ン製品は、有機穀物構造が無い点、長鎖アミロース（少なくとも100のDP）の含有量が乾燥基質に基づいて少なくとも10重量%である点、多くても25%の冷水-可溶度である点、及び特定領域が少なくとも $1\text{m}^2/\text{g}$ である点を特徴とする。

本発明に従ったデンプン製品は、少なくとも10重量%（乾燥基質に基づく）の長鎖アミロースを含むアミロースを含むタイプのデンプンから製造される。適當なタイプのデンプンは、ポテトデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、小麦デンプン、モロコシデンプン及びエンドウ豆デンプン、及び高アミロースデンプンである。また、本発明のデンプン製品を製造するための開始物質として使用できるものは、上述の生糀のアミロースを含むタイプのデンプンの化学的、酵素的及び／又は物理的な変更により得られた変更したアミロースを含むデンプンである。

以下、本発明に従ったデンプン製品の調製の実施例を説明する。デンプン製品の調製は、以下のような2つの工程で行われる。

- (1) 非常に水化した（膨張した）冷水-不溶デンプンの調製、及び
- (2) その結果生じたデンプン製品を、水-混和有機溶剤の手段又は凍結乾燥の手段によって脱水化。

上記(1)の「水化した冷水-不溶デンプンの調製」について、この調製では、酵素的方法(1A)と物理的／化学的方法(1B)との間でなされるところに特徴がある。

1 A) 酵素的方法

アミロース及びアミロペクチンを含むデンプンの水溶液

が、プルラナーゼ又はイソアミラーゼのような縮分岐酵素とともに処理される。縮分岐酵素の活性により、アミロペクチン分子が、低分子短鎖アミロースに変換される。縮分岐酵素として、例えば、「バチルス・アシドプルリチクス (*Bacillus acidopullulyticus*)」からのプルラナーゼ (E.C.3.2.41) が使用できる。このような酵素は、「Promozyme 200L (商標)」の名称で「NOVO Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark」によって販売されている。酵素は、200 PUN/g の活性及び 1.25 g/m^l の密度を有する標準の形態で供給される。

この縮分岐反応は、水性媒体で行われる。使用されるデンプン溶液は、例えば、スチームジェットデバイス (典型的に、ジェットクッカー (jet cooker) で参照される) の手段によって、水性デンプン懸濁液をゼラチン化温度以上へと加熱することによって調製される。使用されるデンプン濃度は、好適に、3と40重量%との間の範囲にある。

その方法は、3と9との間のpH値で行われる。使用される反応温度は、好適に、40と65°Cとの間の範囲にある。「Promozyme 200L (商標)」は、乾燥基質に基づいて0.1と10体積%との間の量だけ投入される。反応時間は、好適に、2時間から24時間の間である。この縮分岐反応後におけるデキストロース等価 (DE) (dextrose equivalent) は、好適に、2と6との間にある。縮分岐反応は、pHを6~6.5に調節することで終了される。

縮分岐反応の前、又は同時に、又はこれに続いて、好適に、制限された α -アミロリシスが、例えば、枯草菌 (*Bacillus subtilis*) から、 α -アミラーゼとともに行われる (EC3.2.1.1)。このような酵素は、「BAN 240L (Bacterial

Amylase NOVO (商標)」と称して「ノヴォ・ノルデスク・エー／エス、デンマーク国バグスヴァエルド (NOVO Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark)」により販売されている。

この酵素は、240 KNU/g の活性及び 1.2 g/m^l の密度を有する標準の型で供給される。この反応は、好適に、50~60°Cの温度で行われる。0.

0.01～0.1% (v/wd.s.=体積／重量乾燥基質) の量の「BAN 240L (商標)」が投入される。反応時間は、好適に、2～60分の間である。この反応は、pHを2～2.5へと低下させることによって中止される。

10～24時間の間ゆっくりと搅拌しながら、反応混合物を15～20℃へと冷却する。形成されたアミロースのフロック (flock) は、例えば、濾過や遠心分離により、溶液から分離される。次に、分離したアミロース製品は、水で洗われる。アミロースの収量は、元々使用したデンプンのパーセンテージで表すと、25～90重量%の間で変化する。水分含有量は、60～90重量%の間で変化する。この製品の乾燥基質留分は、約20～80重量%の短連鎖アミロース (10～75のDP) と約80～20重量%の長連鎖アミロース (100以上のDP) とを含有する。

1B) 物理的／化学的方法

英国特許明細書1554703号が、膨張温度を効果的に上昇することのできる塩の水溶液で冷水-可溶デンプンを懸濁することによって冷水-不溶デンプン製品を製造するための方法を開示している。この塩溶液に接触してこの製品を維持することによって、デンプンが冷水-不溶になる。硫酸マグネシウム、硫安、リン安及び硫酸ナトリウムのよう

な塩が効果的である。ローラー乾燥デンプン (Paselli-WA4 (商標)) のような予めゼラチン化された冷水-可溶デンプンは、開始物質として働く。

その方法は、塩の水溶液で行われる。予めゼラチン化されたデンプン製品 (3～25重量%の水分含有量) は、塩溶液で懸濁され、好適に、30～45重量部の上述の塩を含有する。この懸濁液は、15～25℃で15分～50時間の間搅拌される。次に、この結果生じた冷水-不溶デンプン製品は、例えば、濾過や遠心分離により、この溶液から分離される。水化製品は、水で洗われて塩を取り出す。

次に、上記 (2) の「水-混和有機溶剤の手段又は凍結乾燥の手段による脱水化」について述べる。

上記 (1) で述べた製品は、強く膨張され、濾過や遠心分離によって得られた

製品の乾燥基質含有量は低い（10～40重量%）。この製品を加工して錠剤にするためには、乾燥基質含有量を85～95重量%に上げなければならない。

脱水化のやり方が、水化デンプン製品の錠剤の性質に影響する。

錠剤の破壊強度の顕著な増加が、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、メタノール又はアセトンのような水-混和有機溶剤を有するデンプン製品を脱水化することによってわかる。この処理によって、微結晶のセルロースの結合力がより優れており、強い乾燥結合を示す製品が得られる。

膨張したデンプン製品を脱水化するための他の方法は、凍結乾燥である。この乾燥技術によっても、空気乾燥、真空乾燥、吹付け乾燥又は気圧乾燥（pneumatic drying）のよ

うな他の乾燥技術によるときよりも良好な錠剤の性質をもったデンプン製品が得られる。

上述の方法の使用によって、元々の顆粒構造を完全に失ったデンプン製品が得られる。アミロースを含むデンプンである開始物質により、製造された水化デンプン製品は、依然、乾燥基質に基づいて少なくとも10重量%、好適には少なくとも15重量%の長鎖アミロース（少なくとも100のDP）を含んでいる。本発明に従ったデンプン製品（後述する）の冷水-可溶度は、25%以上ではなく、好適には15%以上ではなく、さらに好適には10%以上ではない。

本発明に従ったデンプン製品（後述する）の特定領域（BET）は、 $1\text{ m}^2/\text{g}$ 以上であり、好適には $3\text{ m}^2/\text{g}$ 以上であり、さらに好適には $6\text{ m}^2/\text{g}$ である。

錠剤の調製中の錠剤用粉末と錠剤用機械との間の摩擦を防止するために、ステアリン酸マグネシウムが潤滑剤として加えられる。しかし、ステアリン酸マグネシウムは、微結晶のセルロースを含む、大半の結合剤の結合の性質に悪影響を及ぼす。殆どアミロース（短鎖及び長鎖）からなる本発明に従ったデンプン製品が、ステアリン酸マグネシウムの存在により、全く無いか又はほんのわずかだけ、結合の性質を悪化させることがわかった。このことから、このデンプン製品は、わずかのステアリン酸マグネシウムの感度を備えている。

さらに、殆どアミロース（短連鎖及び長連鎖）からなる本発明に従ったデンプン製品が、プログラムされた放出システム（programmed release system）（制御放出（controlled release））をもつ錠剤の製造に非常に適した錠

剤用賦形剤であることがわかった。このシステムでは、薬剤の付加的な影響を全て低減し、遅らせるか又は徐々に又は一定の速度で薬剤を放出することによって低い投薬量がわかる。薬剤の一定の放出がより好適であり、これは、活性基質の一定の濃度がより長時間にわたって血液にあるからである。観念的に、錠剤は、薬剤の一定の放出速度をもたらす。これは、しばしば、ゼロ・オーダー・プロファイル（zero-order profile）として参照される。制御放出錠剤は、通常、小さい多孔性をもつように、比較的高い圧縮力が加えられる。

本発明は、さらに、以下の例で説明される。本明細書、例及び請求の範囲には、多くの用語や方法が記載され、これらは以下で詳細に説明される。

水分含有量 (moisture content)

粉末の水分含有量は、105°Cの水分平衡の一定重量に5gの製品を乾燥させることによって決定された。水分含有量は、重量の損失によって決定された。

体積密度 (bulk density)

粉末の体積密度 (m l / g) は、体積50ml、及び直径2.2cmの目盛り付き計測筒に特定の量（約25g）の製品を投入することによって決定された。体積密度は、容積から決定された。

膨張体積 (swollen volume)

5gの粉末が、体積100mlの目盛り付き計測筒に投入される。25°Cの脱イオン水を80ml添加した後、懸濁液を混合し、気泡を取り除く。この体積は、脱イオン水の補充で100mlにされる。計測筒を閉じて、懸濁液を24時間放置する。製品の膨張体積が決定される。この膨

張体積は、乾燥基質のミリリットル毎グラムで表される。

冷水-可溶留分 (cold water-soluble fraction)

3gの乾燥基質に相当する量の粉末を25°Cの蒸留水297mlで懸濁させる

。この懸濁液を 1500 rpm で 2 分間攪拌する。懸濁液を 2000 rpm で 1.5 分間遠心分離する。30 ml の懸濁液をスチーム槽で蒸発させる。次に、残留物を 110 °C で一定重量へと乾燥する。この残留物の重量を 1000 倍して、元々の乾燥重量で割る。この結果得られた値が、冷水-可溶留分である。この評価分析を 3 回行って、その平均値をとった。

特定領域 (B E T) (specific area)

特定領域 (B E T) は、「Quantasorp ガス吸収装置 (商標)」(カンタクローム・コーポレーション、アメリカ合衆国ショセット) (Quantachrome Corp., Syosset U.S.A.) による窒素吸収の手段によって決定された。

多孔度 (porosity)

錠剤の多孔度は、ヘリウム比重びん「model HVP-1 (商標)」(カンタクローム・コーポレーション、アメリカ合衆国ショセット) による錠剤の直径、錠剤の重量及びその粉末の実際の密度によって決定された。多孔度は、3 回で決定された。

制御放出実験 (controlled Release experiment)

錠剤の制御放出実験は、「U S P XX I」で特定されるような条件の下でパドル装置 (paddle apparatus) (Prolab, Rhone-Poulenc, Paris, France) で行われた。媒体 (1000 ml, 50 mM のリン酸緩衝剤、pH 6.8) が、脱気された。実験は、37 °C で行われた。攪拌速度は、100 rpm である。薬剤の濃度は、268 nm の「Ultraspec 4052 TDS 装置 (商標)」(LKB, Zoetermeer) を使用する分光測定によって決定された。実験は、3 回行われた。(B E/SW51)

例 1

20 重量% のポテトデンプンを有するデンプン懸濁液を 150 °C で加熱することによってジェットクッカーでゼラチン化した。pH を 5.2 に調節した後、この混合物を 58 °C に冷却した。次に、「Promozyme 200 L (商標)」を乾燥基質の体積毎グラムの 1% の投入量で加えた。4 時間の反応後、DE が 2.4 であった。

温度を46°Cに低下し、pHを6.0に調節した後、0.007% (v/w d.s.) の「BAN 240L (商標)」を投入した。20分後、pHが2.3へと低下することにより反応が中止された。

反応混合物をゆっくりと搅拌しながら、16時間で17°Cへと冷却した。この結果生じたアミロースのフロックは、布上で真空濾過の手段により溶液から分離された。

製品は、水で再度懸濁され、再び濾過された。この手順は、洗い液で洗うことができる材料の量が1重量%以下になるまで繰り返された。

濾過された製品 (アミロースBF) は、20重量%からなる可能基質を有した。

この製品の乾燥基質留分は、65重量%の長鎖アミロースと35重量%の短鎖アミロースとを含む。

この製品の一部分は、直接的に乾燥されるか又は最初に水-混和有機溶液と処理されてから乾燥される。表1は、この結果生じたデンプン製品の幾つかの性質を列挙する。製品「Avicel PH 101 (商標)」は、錠剤で充填剤/結合剤と

して使用される微晶質のセルロースのタイプである。

表1：異なった脱水化及び乾燥方法後のアミロース BF製品の粉末の性質

製品表示：

- BF (1) 空気乾燥
- BF (2) 吹付け乾燥
- BF (3) 気圧 (pneumatic) 乾燥
- BF (4) 40-fold (v/w) を越える 9.6% エタノールで
3回洗った後に空気乾燥
- BF (5) 凍結乾燥

表示	水分 (重量%)	体積密度 (g/m ³)	膨張体積 (m ³ /g d.s.)	冷水可溶度 (重量%)	特定領域 (BET) (m ² /g)
BF(1)	11.3	0.67	4.9	1.8	0.43
BF(2)	9.8	0.66	4.4	5.5	0.10
BF(3)	11.3	0.67	4.3	5.6	0.39
BF(4)	13.3	0.68	5.9	8.4	7.0
BF(5)	9.8	0.67	6.0	9.1	23.0
Avicel PH 101	5.8	0.65	4.5	0	0.93

表1に列挙した製品から、錠剤は、直接圧縮の手段により製造された（表2を参照）。ステアリン酸マグネシウム潤滑剤の有無における破壊強度が決定された。空気乾燥及び吹付け乾燥による製品に基づく硬質錠剤を製造するのに必要な圧縮力が大きく（15 KN）なくてはならない。顕著に大きい破壊強度が、水-混和有機溶剤と処理することに

よるか又は凍結乾燥により得られた製品に基づいてわかる。これら嵩破壊強度は、比較的低い圧縮力（3 KN）で得られる。最後に述べた製品は、特定の条件ではステアリン酸マグネシウムに対する感受性がないことも見られた。

表2：異なった脱水及び乾燥方法後のアミロースBF製品の破壊強度及びステアリン酸マグネシウム感受性

この製品の説明のため、表1を参照する。

この製品から、錠剤は、特定の圧縮力で打ちつけられた。破壊強度(BVH)は、特定の圧縮力で製造された300mgの錠剤及び直径13mmで決定された。ステアリン酸マグネシウムの在る破壊強度(BVH Mg st.)は、0.5%(w/w)のステアリン酸マグネシウムと製品とを2分間混合した後に決定された。潤滑剤感受性は、潤滑剤感受性比(LSR)で表される。これは、ステアリン酸マグネシウムがあるときの錠剤の破壊強度と、潤滑剤のない錠剤の破壊強度との間の比である。

製造方法	処理方法	圧縮力 (KN)	BVH (N)	BVH(MG st.) (N)	LSR
BF(1)	空気乾燥	15	181	35	+0.81
BF(2)	吹付け乾燥	2	>30	14	>+0.53
BF(3)	気圧乾燥	3	55	n.d. *)	n.d. *)
BF(4)	エタノール+空気	3	170	182	-0.07
BF(5)	凍結乾燥	3	207	189	+0.09
Avicel PH 101		3	83	60	+0.28

*) n.d.: 決定可能でない。

例2

冷水-不溶の「Pacelli WA4(商標)」は、以下のように、「Pacelli WA

4(商標)」の硫酸マグネシウム沈殿の手段によって得られた。

98部の脱イオン水にMgSO₄·7H₂Oを含む500mlの塩溶液に、75g

の「Pacelli WA4(商標)」を搅拌しながら懸濁した。5時間の搅拌後、膨張

製品を滤過の手段により分離した。この製品を脱イオン水でフィルターケーキを

再度懸濁し、続けて滤過することにより洗った。この方法を、製品が塩からフリ

— (free) になるまで繰り返した。濾過した製品（冷水-不溶の「Pacelli WA 4（商標）」）が、20重量%の乾燥基質を有していた。

冷水-不溶デンプン製品は、40-fold (v/w) を越える96%エタノールで3回、40-fold (v/w) を越える無水エタノールで1回洗われる。大気で乾燥後、水分含有量は10.7重量%であった。膨張体積は、5.9 ml d. s. であった。製品の乾燥基質留分は、長鎖アミロースの20重量%を含む。製品の冷水-可溶性は、2重量%であった。特定領域 (BET) は、 $10.2 \text{ m}^2/\text{g}$ であった。直接圧縮 (3 KN) の手段で製造された錠剤 (300 mg、直径13 mm) の破壊強度は、91 N であった。

例3

アミロースBFは、異なる量の96%エタノールと混合された（表3を参照）。処理した製品を濾過の手段により分離し、製品を空气中で乾燥した。乾燥後、製品は、平衡水分含有量に眼定された。

得られた製品の性質は、表3に示される。この表から、エタノール：水の比（アミロースBFのフロックが在る）

が増加すると、特定領域が増加する。特定領域が拡大すると、破壊強度が増加する。

表3：異なった量の96%エタノールとの処理後のアミロースBFの性質

エタノール (ml) / アミロース (50g) BF	BET (m ² /g)	水分含有量 (%)	3KNのBVH (N)	3KNの 多孔度	体積密度 (g/ml)
0	0.43	13.6	47	0.40	0.66
5	0.62	12.7	44	0.37	0.66
10	0.42	12.6	45	0.38	0.67
20	0.44	14.5	59	0.36	0.67
25	0.50	19.2	77	0.30	0.67
50	0.88	16.9	94	0.35	0.67
100	1.22	15.4	84	0.40	0.67
200	2.06	15.0	92	0.40	0.66
500	3.12	15.1	403	0.41	0.67
Avicel PH 101	0.93	5.9	83		0.65

例4

この例では、アミロースBF（例1を参照）は、制御放出の錠剤での錠剤用賦形剤として使用される。

エタノールと処理されたアミロースBF [例1のBF (4)] (70重量%) が、30分間、タービュラ・ミキ

サー (Turbula mixer) でテオフィリン (30重量%) と混合された。この物理的混合は、次に、30分間、タービュラ・ミキサーで0.5重量%のステアリン酸マグネシウムと混合された。

これら混合物から、錠剤が15KNで打たれた。放出プロファイルは、図1に示す。薬剤は、ゼロ・オーダーの運動量で放出される。ステアリン酸マグネシウ

ムの存在は、放出プロフィールに全く影響しない。

エタノール [例1のBF(1)]と処理されていないアミロースBFと製造された錠剤は分裂する(図1)。したがって、これら製品は、応用に適していない。

【図1】

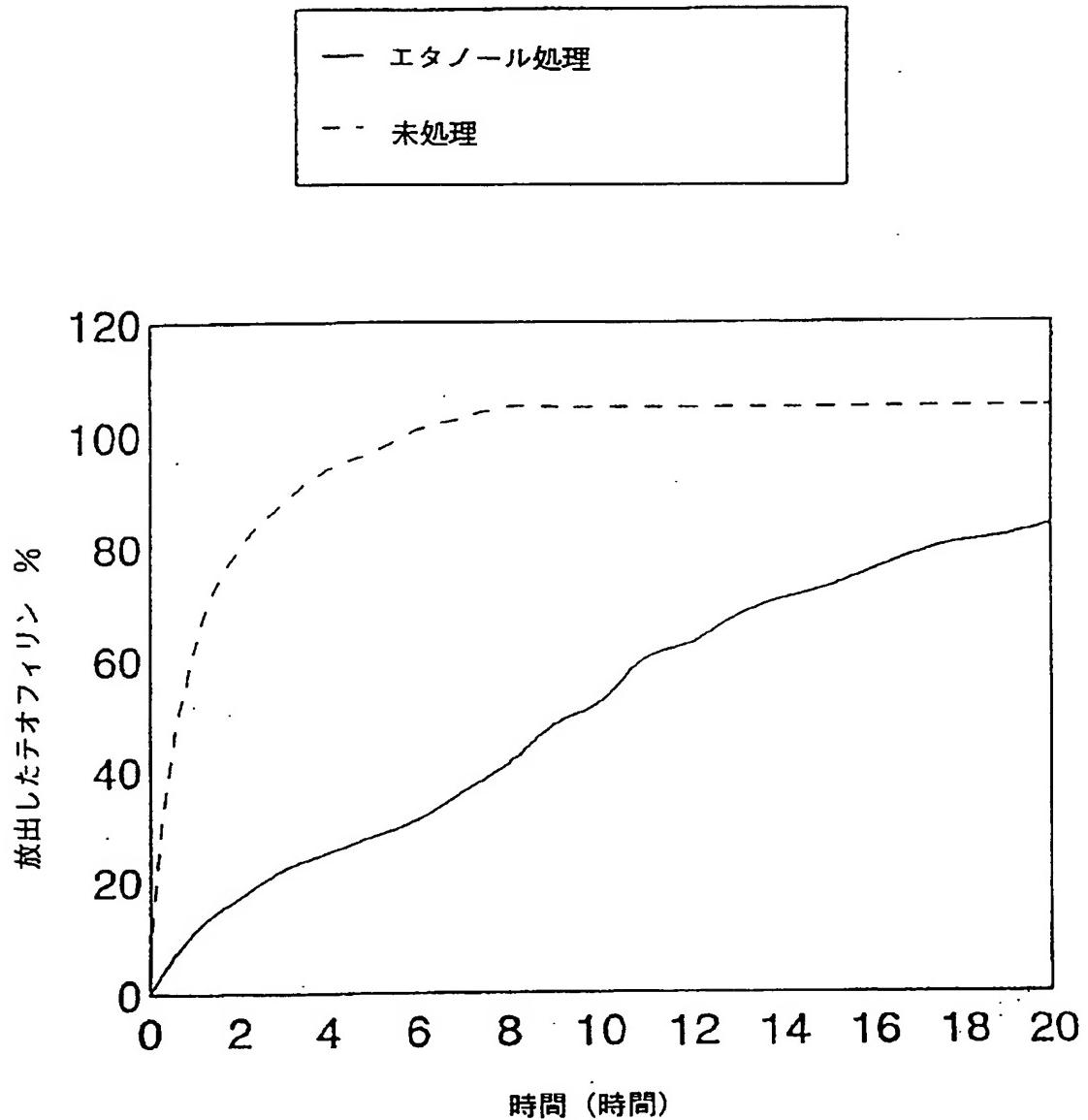


FIG. 1

[国際調査報告]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/NL 95/00321

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/20 C12P19/14 C08B30/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K C08B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0 499 648 (NATIONAL STARCH AND CHEMICAL INVESTMENT HOLDING CORPORATION) 26 August 1992 cited in the application see abstract see page 3, line 40 - line 55 ---	1,2, 7-10,12, 14
A	JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 27, no. 1, 1993 AMSTERDAM NL, pages 9-17, G.H.P. TE WIERICK ET AL. 'Preparation, characterization and application of linear dextrans. Part VI. General applicability and mechanism of programmed release from amylodextrin tablets' see column 10, line 41 - line 44 --- -/-/-	1,9, 12-14

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 1996

Date of mailing of the international search report

28.02.96

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5118 Patentam 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mazet, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/NL 95/00321

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Creation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 10, no. 9, 1993 pages 1274-1279, G. H. P. TE WIERIK ET AL. 'Preparation, characterization and pharmaceutical application of linear dextrins. I. Preparation and characterization of amylodextrins and metastable amylose' cited in the application see page 1275 scheme I ---	1,9
A	GB,A,1 554 703 (COOPERAATIEVE VERKOOP-EN PRODUCTIEVERENIGING 'AVEBE' G.A.) 24 October 1979 cited in the application see page 4, line 28 - line 30; claims ---	1,11
A	WO,A,94 01092 (NEDERLANDSE ORGANISATIE VOOR TOEGEPAST-NATUURWETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK) 20 January 1994 cited in the application -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/NL 95/00321

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-499648	26-08-92	DE-D-	69100804	27-01-94
		DE-T-	69100804	14-04-94
GB-A-1554703	24-10-79	NONE		
WO-A-9401092	20-01-94	NL-A-	9201195	01-02-94
		AU-B-	4589393	31-01-94
		CA-A-	2139494	20-01-94
		EP-A-	0648116	19-04-95
		JP-T-	7508533	21-09-95

フロントページの続き

- (72) 発明者 ベルグスマ、ジャコブ
オランダ国 エヌ・エル-9751 ピー・イ
ー ハレン、ホルツスラアン 7
- (72) 発明者 エイセンス、アンコ、コルネルス
オランダ国 エヌ・エル-9934 ジー・エ
ム デルフジル、マルカス・ブシュストラ
アト 62
- (72) 発明者 ゴトリエブ、コルネリス、フェステル
オランダ国 エヌ・エル-9643 エル・シ
ー ヴェエンダム、ウィルデルヴァンクス
トラアト 12
- (72) 発明者 レルク、コエンラード、フェルディナンド
オランダ国 エヌ・エル-9321 ジー・ジ
ー ペイゼ、プラアムラアン 8
- (72) 発明者 スワインケルス、ジョセフス、ジョハンネ
ス、マリア
オランダ国 エヌ・エル-9642 ピー・ジ
ー ヴェエンダム、クライネ・ヴァアルト
ラアン 33
- (72) 発明者 テウェイエリク、ゲルリト、ヘンク、ペテル
オランダ国 エヌ・エル-9731 エル・エ
ス グロニンゲン、ボエケンラアン 2